Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Rostock
(Direktor: Professor Dr. Curschmann)

Untersuchungen über den Gehalt verschiedener Handelspräparate an Pigmenthormon

Dissertation

zur Erlangung der Zahnmedizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät zu Rostock

vorgelegt von

Nissim Nachmias
aus Philippopel

Carl Hinstorffs Hofbuchdruckerei, Rostock
1934

Referent: Priv.-Doz. Dr. A. Jores.

Correferent: Prof. Dr. H. Curschmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem lieben Vater

und

Meiner lieben Schwester Rosalie

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549215_0165

In der letzten Zeit mehren sich beinahe täglich die Befunde über neue Wirkungen von Hypophysenextrakten, die dann in vielen Fällen einem gesonderten Hormon zugeschrieben werden. A. Jores[1]) hat erst kürzlich auf diese Unmöglichkeiten hingewiesen, die bereits zu 15 verschiedenen Hypophysenhormonen geführt haben. In diesen Untersuchungen, bei denen die Wirkungen solcher Extrakte daraufhin geprüft wurden, wie weit sie einem zunächst als selbständig anzusprechenden Hormon zuzuordnen sind oder wie weit es sich um die Wirkung eines der schon bekannten Hormone handelte, wurden die bisher bekannten Hypophysenvorder- und Hinterlappenhormone berücksichtigt immer oder fast immer, mit Ausnahme des Pigmenthormons. Das ist zunächst verständlich aus der Tatsache, daß das Pigmenthormon bis vor kurzem einmal noch nicht als selbständiges Hormon anerkannt war, zum andern, daß über die Wirkungen dieses Hormons auf Menschen und Säugetiere nichts bekannt war. Durch die Untersuchungen von B. Zondek und Krohn[2]) wie durch die von A. Jores[3]) ist jedoch der Nachweis erbracht, daß dieses Pigmenthormon ein selbständiges Hormon ist und in der Hypophyse eines jeden Säugetieres, so auch in der des Menschen recht reichlich vorhanden ist. Auch über die Funktion dieses Hormons ist durch die Untersuchungen von Jores[4]) einiges bekannt geworden. Die Wirkungen und Angriffspunkte liegen einmal im Auge und ferner spielt dieses Hormon eine wichtige Rolle bei dem Zustandekommen der 24-Stundenrhythmen. Da das Pigmenthormon sich in allen Teilen der Hypophyse befindet und außerdem recht beständig ist gegen Hitze, gegen Alkali wie gegen Säure, weiter auch gut wasserlöslich ist, ist es als ziemlich sicher anzunehmen, daß nahezu alle aus der Hypophyse hergestellten Extrakte dieses Hormon

enthalten. Diese Tatsache ist aber von kaum einem Untersucher berücksichtigt worden. Sie verdient aber größte Beachtung schon allein aus dem Gesichtspunkt heraus, von der Vielheit der bisher gefundenen Hypophysenhormone wieder zu einer Einheit zu kommen. Es ist durchaus möglich, daß manche der Wirkungen, die jetzt getrennten Hormonen zugeschrieben werden, durch das Pigmenthormon hervorgerufen werden. So konnte A. Jores[5]) kürzlich sowie Möllerström[6]) zeigen, daß es z. B. mit Lösungen dieses Hormons gelingt, eine Nebennierenhypertrophie herbeizuführen, so daß es von diesen Autoren sehr wahrscheinlich gemacht worden ist, daß das sogenannte adrenotrope Hormon in Wirklichkeit das Pigmenthormon darstellt.

Um einmal zu zeigen, daß die aufgestellte Behauptung, daß nämlich wahrscheinlich alle aus der Hypophyse hergestellten Extrakte das Pigmenthormon enthalten, richtig ist, stellte mir Herr Dr. Jores die Aufgabe, einmal Handelsextrakte sowohl des Hinter- als auch des Vorderlappens auf ihren Gehalt an Pigmenthormon zu prüfen. Da es nach den Untersuchungen von Jores und Will[7]) als ziemlich sicher angesehen werden muß, daß das auf die Erythrophoren wirkende Hormon, wie es Zondek und Krohn[2]) beschrieben und dargestellt haben, und das auf die Melanophoren wirkende chemisch nicht völlig miteinander identisch sein können, war es notwendig, die untersuchten Präparate sowohl auf ihren Gehalt an Melanophoren- als auch auf ihren Gehalt an Erythrophorenhormon hin zu prüfen. Diese Untersuchungen wurden wie folgt vorgenommen:

Die zur Untersuchung gelangenden Präparate, wie sie in den später mitzuteilenden Tabellen aufgezeichnet sind, wurden uns zum großen Teil von den betreffenden Firmen zur Verfügung gestellt, wofür auch an dieser Stelle gedankt sei. Die Prüfung auf ihren Gehalt an Melanophorenhormon wurde in Anlehnung an das von Jores[3]) beschriebene Verfahren durchgeführt. Die Lösungen, die, soweit sie Hinterlappenextrakte betreffen, ja meistens eine saure Reaktion von einem Ph 3—4 aufweisen, wurden zum Zwecke der

Prüfung neutralisiert. Nach der Neutralisierung wurde Na OH zugesetzt, so daß die Endkonzentration n/10 Na OH entsprach. Diese Lösung wurde dann aufgekocht. Diese Verarbeitung der Präparate war notwendig, da essigsaure Extrakte zum Teil das Melanophorenhormon auch in einer inaktiven Vorstufe enthalten. Mit den Lösungen wurden Verdünnungsreihen angesetzt, die mit kleingeschnittenen Froschhautstückchen von Rana temporaria beschickt wurden. Die Ausbreitung der Melanophoren wurde unter dem Mikroskop direkt kontrolliert. Es kamen nur solche Stückchen zur Verwendung, die kreisrunde Melanophoren aufwiesen. Es wurde dann bestimmt, bis zu welcher Verdünnung der jeweils zu prüfende Extrakt noch wirksam war und gleichzeitig eine Verdünnungsreihe der von Jores[3]) für diese Zwecke angegebenen Standardlösungen angesetzt. Die Standard-Lösung wird aus Vögtlin-Standard-Pulver hergestellt genau nach den Vorschriften des üblichen Standards nur mit dem Unterschied, daß anstelle der essigsauren Extraktion eine solche mit n/10 Natronlauge tritt. Bei der großen Variation in der Empfindlichkeit des Frosches gegenüber dem Hormon ist es nicht angängig, als Einheiten Froscheinheiten zu wählen, sondern es wurde, wie es sich ja für die Hinterlappenhormone auch bewährt hat, der Gehalt des Vögtlin-Standard-Pulvers an Hormon als Einheit genommen. Die Melanophoreneinheit ist so definiert, daß in ½ ccm des eben beschriebenen Extraktes bzw. in 0,5 mg des Vögtlin-Standard-Pulvers eine Einheit enthalten ist. Auf diese Art gelingt es, den Gehalt von Lösungen an Hormon mit einer Fehlerbreite von 20—25 % zu bestimmen (Jores). Jedes der zur Prüfung gelangenden Präparate wurde 3 mal an 3 verschiedenen Fröschen auf seinen Gehalt hin ausgetestet und aus den 3 Bestimmungen der Mittelwert genommen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen zeigt die Tabelle I.

Tabelle I.

Froschversuche.

Präparat	Hergestellt aus	Vögtlin-Stand.-Verdünnung	Präparat-Verdünnung	Gehalt an M. E. i. D.
Pitressin	Hinterl.	1 : 15 000 + 1 : 6 000 +	1 : 40 000 + 1 : 10 000 +	4,3
Präphyson	Vorderl.	1 : 8 000 + 1 : 4 000 +	1 : 8 000 + 1 : 6 000 +	2,5
Pituglandol	Hinterl.	1 : 8 000 + 1 : 4 000 +	1 : 4 000 + 1 : 4 000 +	1,5
Thyreotrop. Hormon	Vorderl.	1 : 8 000 + 1 : 6 000 +	1 : 5 000 + 1 : 5 000 +	1,5
Pituitrin	Hinterl.	1 : 15 000 + 1 : 6 000 +	1 : 15 000 + 1 : 2 000 +	1,3
Physormon	Hinterl.	1 : 2 000 + 1 : 1 000 +	1 : 1 000 + 1 : 500 +	1,0
Preloban	Vorderl.	1 : 3 000 + 1 : 2 000 +	1 : 1 000 + 1 : 1 000 +	0,8
Pitraphorin	Hinterl.	1 : 8 000 + 1 : 4 000 +	1 : 1 000 + 1 : 1 000 +	0,4
Hypophysin	Hinterl.	1 : 30 000 + 1 : 20 000 + 1 : 3 000 +	1 : 4 000 + 1 : 2 000 + 1 : 600 +	0,3
Tonephin	Hinterl.	1 : 800 + 1 : 8 000 + 1 : 1 000 +	1 : 50 + 1 : 100 + 1 : 50 +	0,08
Orasthin	Hinterl.	neg.		
Pitocin	Hinterl.	neg.		
Antuitrin	Vorderl.	neg.		
Unden	Harn	neg.		
Perlatan	Harn	unspezif.		
Prolan	Harn	unspezif.		
Horpan	Harn	unspezif.		

Wir haben die Präparate in der Reihenfolge ihres Gehaltes an Hormon geordnet. Es geht zunächst aus der Tabelle hervor, daß alle aus Hypophyse hergestellten Präpa-

rate mit Ausnahme des Orasthin, des Pitocin und Antuitrin das Hormon enthalten. Wir legen keinen allzu großen Wert auf den absoluten Gehalt dieser Präparate an Hormon. Denn in allen essigsauren Hinterlappenextrakten bzw. neutralen Vorderlappenextrakten befindet sich das Hormon in einer sehr unstabilen Form. Es läßt beim Stehen, insbesondere beim Stehen am Licht, nach. Wenn wir uns auch bemüht haben, immer möglichst frische Präparate zur Untersuchung zu bekommen, so können doch die Unterschiede in dem Gehalt dieser Präparate an Melanophorenhormon z. T. nur durch das Alter der jeweiligen Lösungen bedingt sein. Wir möchten so auch das vollständig negative Ergebnis bei Orasthin und Pitocin erklären. Jores[3]) hat mit diesen Präparaten früher auch schon positive Reaktionen erhalten. Die weiter geprüften Präparate, aus Harn hergestellt, ergaben wie zu erwarten ein negatives Ergebnis. Nur Extrakte mit Perlatan hatten eine Ausbreitung der Melanophoren zur Folge, doch läßt durchaus nicht jeder positive Ausfall der Reaktionen auf die Anwesenheit des Hormons schließen, da die Froschhaut den zweifellos großen Nachteil hat, daß sie auch unspezifische Reaktionen ergibt. Die Spezifität der Reaktionen wird nun nach dem Vorschlag von Jores so geprüft, daß man untersucht, ob die die Melanophoren zur Ausbreitung bringende Substanz die sonstigen chemischen Eigenschaften des Hormons aufweist. In erster Linie kommt hier in Frage die Zerstörbarkeit durch ultraviolettes Licht wie die Beständigkeit gegenüber Alkali und die Adsorption an Tierkohle. Die Prüfung des Perlatan ergab nun, daß die die Melanophoren ausbreitende Substanz nicht durch Höhensonne zerstört wird und damit unspezifischer Natur sein muß. Wir stellen also zusammenfassend fest, daß nur 3 der untersuchten, aus Hypophyse hergestellten Präparate frei von Melanophorenhormon waren. Den größten Gehalt der Hinterlappenpräparate hat Pitressin, den geringsten Hypophysin.

Die weitere Prüfung wurde nach der Vorschrift von B. Zondek und Krohn durchgeführt. Nach Angabe dieser Autoren ist es nicht notwendig, die zu prüfenden Extrakte zu

neutralisieren. Die Präparate wurden deswegen ohne weitere Behandlung geprüft. Bei der Ausführung der Untersuchungen hielten wir uns an die gegebenen Vorschriften. Es kamen 6—8 cm große Ellritzen ohne weitere Berücksichtigung des Geschlechtes zur Verwendung. Den Tieren wurde jeweils 0,1 ccm der zu prüfenden Lösung hinter der Rückenflosse unter die Haut gespritzt und der Ausfall der Reaktion nach ½ und 1 Stunde abgelesen. Als positiv gilt die Reaktion, wenn von 5 Fischen 3 eine Ausbreitung der Erythrophoren aufweisen. Die Ausbreitung der Erythrophoren muß so stark sein, daß sie zwischen den Vorderflossen einen etwa 1 qcm großen Hautteil bedeckt. Die Grenzkonzentration, die eben noch diesen Effekt auslöst, enthält eine Einheit. Die mit dieser Testmethode durchgeführten Untersuchungen finden sich in der 2. Tabelle verzeichnet.

Tabelle II.

Präparat	Hergestellt aus	Gehalt an P. E.
Pitressin	Hinterl.	900
Thyreotropes Hormon	Vorderl.	600
Präphyson	Vorderl.	300
Pituitrin	Hinterl.	250
Physormon	Hinterl.	150
Preloban	Vorderl.	250
Pitoglandol	Hinterl.	100
Tonephin	Hinterl.	10
Hypophysin	Hinterl.	—
Antuitrin	Vorderl.	—
Pitocin	Hinterl.	—
Horpan	Harn	—
Prolan	„	—
Unden	„	—
Perlatan	„	—
Pitraphorin	„	—
Oresthin	„	—

Mit einigen Unterschieden ergaben sich etwa dieselben Ergebnisse wie mit dem Melanophorentest, nur daß außer den 3 Präparaten Orasthin, Antuitrin und Pitocin auch noch Hypophysin ein negatives Ergebnis brachte. Hierzu wäre zu bemerken, daß nach den Erfahrungen von Jores auch die Beständigkeit des Erythrophorenhormons in den Handelslösungen nicht sehr groß ist. Auf Grund einer mündlichen Mitteilung von Jores hat dieser in früheren Versuchen auch mit Hypophysin eine positive Erythrophorenreaktion erhalten. Der jetzt negative Ausfall kann also eventuell an dem Alter der zur Verwendung gelangten Lösung gelegen sein. Wir stellen also wiederum fest, daß eine ganze Reihe von Hypophysenextrakten auch die erythrophoren-wirksame Komponente des Pigmenthormons enthalten, insbesondere auch Extrakte aus dem Vorderlappen der Hypophyse, wie z. B. das uns in freundlicher Weise von der Fa. Merck zur Verfügung gestellte thyreotrope Hormon, das Präphyson sowie das Preloban. Auch bei dem Ellritzentest erwiesen sich die aus Harn hergestellten Präparate als vollständig unwirksam, wie das ja theoretisch auch kaum anders zu erwarten war.

In den Untersuchungen ist es ferner auffallend, daß das Verhältnis zwischen Melanophorenhormon und Erythrophorenhormon, obwohl dieselben Präparate und dieselben Lösungen gleichzeitig mit beiden Testmethoden geprüft wurden, keineswegs konstant ist. Gelegentlich der Untersuchungen von A. Jores gemeinsam mit Hotop[8]) über den Gehalt verschiedener Tierhypophysen an Erythrophoren- und Melanophorenhormon haben diese Autoren auch auf diese Tatsache aufmerksam gemacht, die eine weitere Stütze für die Befunde von Jores und Will darstellten, die fanden, daß beide Hormone noch in anderer Hinsicht in ihren Wirkungen und Eigenschaften voneinander abweichen. Zur Übersicht haben wir die Werte der Tabellen I und II in ihrem Verhältnis zueinander ausgerechnet. Melanophorenhormon wurde in dieser Tabelle gleich 1 gesetzt.

Tabelle III.

Verhältnis zwischen Tabelle I und Tabelle II wie 1 : 2.

Präparat	Tabelle I	Tabelle II	Verhältnis 1 : 2
Pitressin	4,3 M. E.	900 P. E.	1 : 200
Präphyson	2,5 M. E.	300 P. E.	1 : 120
Pitoglandol	1,5 M. E.	100 P. E.	1 : 67
Thyreotropes Hormon	1,5 M. E.	600 P. E.	1 : 414
Pituitrin	1,3 M. E.	250 P. E.	1 : 189
Physormon	1,0 M. E.	150 P. E.	1 : 150
Tonephin	0,8 M. E.	konzentr.	—
Preloban	0,8 M. E.	250 P. E.	1 : 301

Es zeigen sich Schwankungen in dem Verhältnis, die zwischen 1 : 67 und 1 : 414 gelegen sind, ein Befund, der wohl auch kaum anders zu erklären ist, als daß eben die Annahme von Jores zu Recht besteht, daß beide Stoffe chemisch nicht vollständig miteinander identisch sein können.

Durch die vorliegenden Untersuchungen ist der Nachweis erbracht worden, daß die eingangs aufgestellte Behauptung, daß die überwiegende Mehrzahl aller aus Hypophysensubstanz hergestellter Präparate sowie Lösungen das Pigmenthormon in seinen beiden Formen als Erythrophorenhormon und Melanophorenhormon enthält. Diese Feststellung verdient in einem weit höheren Maße, als es bisher geschehen ist, der Beachtung, und wir möchten am Schluß die ausdrückliche Forderung aufstellen, daß bei allen Untersuchungen, die sich mit der Frage beschäftigen, wie weit ein zur Verwendung kommender Hypophysenextrakt spezifische Wirkungen ausübt, auch geprüft wird, wieviel Pigmenthormon dieser Extrakt enthält, und ob die eventuell gefundenen Wirkungen nicht Effekte des Pigmenthormons darstellen. Soweit wir die Literatur übersehen, ist dieser Forderung bis jetzt erst ein Autor, nämlich Raab[9]), bei der Untersuchung seines Fettstoffwechselhormons nachgekommen. Er stellte fest, daß

das Pigmenthormon mit dem Fettstoffwechselhormon nicht identisch sein kann.

Kürzlich hat Loeser[10]) Untersuchungen veröffentlicht, in denen er fand, daß das thyreotrope Hormon eine Hypertrophie der Nebennieren hervorruft. Er zeigte weiter, daß diese Wirkung keine direkte, sondern eine indirekte über die Schilddrüse ist, sprach jedoch den gefundenen Effekt als für das thyreotrope Hormon spezifisch an. Er übersah dabei, was durch unsere Untersuchungen sehr deutlich ist, daß die von ihm verwandte Lösung sowohl das Melanophorenhormon als auch das Erythrophorenhormon sehr reichlich enthielt. Da es für beide Hormone (Jores, Möllerström) mittlerweile erwiesen ist, daß sie einen Einfluß auf die Nebennieren ausüben, ist es sehr wahrscheinlich, daß bei den Untersuchungsergebnissen von Loeser das Pigmenthormon die Ursache der Nebennierenhypertrophie gewesen ist und nicht das thyreotrope Hormon. An diesem Beispiel ist gezeigt, wie wichtig es ist, in Zukunft bei allen Untersuchungen den Gehalt der verwandten Hypophysenextrakte auch an Pigmenthormon zu bestimmen und zu berücksichtigen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, dem Privatdozent Herrn Dr. Jores für die Überlassung des Themas und für seine freundlich erteilten Ratschläge meinen Dank auszusprechen. Herrn Professor Curschmann danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes.

Literatur-Verzeichnis.

1. Jores, A.: erscheint Kli. Wschr.
2. Zondek, B., u. Krohn: Kli. Wschr. 1932 I, 405, 849. 1293.
3. Jores, A.: Z. exp. Med. 87, 266, 1933.
4. — Kli. Wschr. 1933, II, 1599.
5. Jores, A., u. H. Beck: erscheint Z. exp. Med.
6. Möllerström: Kli. Wschr. 1934, I.
7. Jores, A., u. G. Will: Arch. f. exp. Path.
8. Jores, A., u. H. Hotop: erscheint in Z. f. vergl. Physiologie.
9. Raab: Kli. Wschr. 1934, I, 281.
10. Loeser: Klin. Wschr. 1934, I, Nr. 14.

Lebenslauf.

Ich, Nissim Nachmias, bin am 28. Juli 1899 als Sohn des verstorbenen Gerschon Nachmias und seiner Ehefrau Sultana Nachmias in Philippopel, Bulgarien, geboren.

Ich absolvierte in meiner Geburtsstadt bis zum Jahre 1918/1919 das Gymnasium.

Mein zahnmedizinisches Studium begann ich im Wintersemester 1931/32 in Göttingen und seit dem Sommersemester 1932 studiere ich in Rostock.